

Simultaneous EEG and fMRI recording in small animals

著者	住吉 晃
号	80
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第2923号
URL	http://hdl.handle.net/10097/62471

氏 名 ^{すみよし} 住吉 ^{あきら} 晃

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学位授与年月日 平成 23 年 3 月 25 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 1 項

研 究 科 専 攻 東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻

学位論文題目 Simultaneous EEG and fMRI recording in small animals
(小動物における EEG と fMRI の同時計測法の確立)

論文審査委員 主査 教授 川島 隆太
教授 中里 信和 教授 谷内 一彦

論 文 内 容 要 旨

fMRI (機能的磁気共鳴画像法) と EEG (脳波記録法) は神経科学分野において広く認知された脳機能イメージング技術である。fMRI は空間分解能に優れる一方で、EEG は高い時間分解能で神経活動を描写するため、これら二つの計測法は、お互いの長所を補完し合う関係にある。その相乗的なデータへの期待から、両者を同時に計測する興味が高まっており、これまでに 170 を超える関連論文が発表されている。この背景には、fMRI との同時計測が可能なヒト用の EEG キャップが、商業ベースですでに利用可能であるという事実があり、EEG は 128 チャンネルまで、fMRI は 7 テスラまで、その実現可能性が広がっている。しかし、現存するこれらの技術を用いた動物実験 (特にラットやマウスなどの小動物) への拡張・応用が進んでいない。これには、動物実験特有の 3 つの技術的な障壁が存在すると考えられる。①ラットやマウスなどの脳は、ヒトの脳と比べ脳化指数で 1/16 程度の大きさであり、従来のヒト用 EEG 電極 (直径 1cm) をその頭皮に多数設置することが困難である。②頭皮と脳組織が約 1 mm と極端に接近しているため、頭皮に設置した磁化率の高い金属電極により、局所磁場が侵され、脳組織由来の fMRI 信号に歪みが引き起こされると予想される。③確立された EEG と fMRI データの解析手法が存在せず、汎用性やデータの応要性に限界がある事、などが挙げられる。

本研究では、新たに小動物専用の多電極型 EEG キャップを開発した。①電極を垂直に設置し、皿型電極と同じ電解質界面を縦方向に確保することで、電極接地面の小型化に成功した。②EEG ペーストを満たしたチューブを用いることで、金属の使用量を限りなく抑えることに成功した。金属には生体適合性があり、磁化率の低い白金を用いた。③食塩水と混和した EEG ペーストを用いることで、各電極の抵抗値を求められる水準 (30K Ω 以下) まで下げることに成功した (特許出願済み)。

始めに、新規 EEG キャップを用いて fMRI (動物用 7T-MRI) との同時計測の可能性を、1)実装性 2)干渉性 3)再現性、の 3 つの観点から検証した。①fMRI ファントムを用いて、Weisskoff テスト (fMRI 信号の安定性評価) を行った。②EEG キャップによる局所磁場への干渉性を評価した (T_2^* 値) ($n=6$)。③ラットの前足電気刺激下での fMRI 信号を、キャップ存在下または非存在下で評価した ($n=5$)。④EEG 信号に混在するスキニングノイズの除去方法を確立し、その有効性を評価

した ($n=5$)。以上の評価実験とその解析結果から、ラット前足刺激下での EEG と fMRI の同時計測が、顕著な信号の損失無しに実行可能であると結論付けた。次に、EEG と fMRI の統計的な多重比較を可能にするために、最新版の脳アトラスに準じた MRI テンプレートの作製を行った。ラット 30 匹分の高解像度の T2 イメージを取得し、非線形的な脳アトラス画像への重ね合わせを行い、MRI テンプレートを作製した。ラットの四肢・後肢刺激により誘発される fMRI 信号は、予期される一次体性感覚野に 90%前後の確率で有意に局在化しており、標準化に基づく定量的な fMRI 信号の解析手法を確立した。

動物モデルは、一般的に実験における汎用性が非常に高く、侵襲的な生理学指標のモニタリングやそのコントロール、各種の薬理学的実験などを可能にする点で、ヒトの実験に比べ有利である。最近では、多くの動物病態モデルが各種 MRI 実験に供されてきており、私が開発した実験手法は、今後の製薬企業等における薬物評価システムの新機軸になりうる可能性を秘めている。

審査結果の要旨

博士論文題名 Simultaneous EEG and fMRI recording in small animals
（小動物における EEG と fMRI の同時計測法の確立）

所属専攻・分野名 医科学専攻・脳機能開発研究分野

学籍番号 氏名 住吉 晃

本研究では、fMRI（機能的磁気共鳴画像法）と EEG（脳波記録法）の同時計測を動物実験（特にラットやマウスなどのげっ歯類）への拡張・応用することを目的として、新たに小動物専用の EEG キャップを開発し、その性能の評価と、ラット専用の MRI テンプレートの開発を行った。

EEG キャップの開発研究では、①電極を垂直に設置し、皿型電極と同じ電解質界面を縦方向に確保することによる電極接地面の小型化、②EEG ペーストを満たしたチューブを用いることにより、金属の使用量を限りなく抑えること（金属には生体適合性があり、磁化率の低い白金（ $\cdot \equiv \cdot \cdot \cdot$ ）を用いた）、③食塩水と混和した EEG ペーストを用いることで、各電極の抵抗値を求められる水準（30K Ω 以下）まで下げること（特許出願済み）、に成功した。その評価では、1)実装性 2)干渉性 3)再現性、の3つの観点から検証した。具体的には、①MRI ファントムを用いた Weisskoff テスト（fMRI 信号の安定性評価）、②EEG キャップによる局所磁場への干渉性、③ラットの前足電気刺激下での fMRI 信号、④EEG 信号に混在するスキニングノイズの除去方法の有効性、の評価を行った。それらの、解析結果から、ラット前足刺激下での EEG と fMRI の同時計測が、顕著な信号の損失無しに実行可能であると結論付けた。

ラット専用の MRI テンプレートの開発では、高解像度 T2 イメージ、96 個のデジタルマスクの構成点で開発を行い、最新版の脳アトラスに準じた MRI テンプレートの開発を行った。ラットの前肢・後肢刺激により誘発される有意な fMRI 信号は、予期される一次体性感覚野に 90%前後の確率で局在化しており、脳画像の標準化に基づく定量的な fMRI 信号の解析手法を、ラットの MRI 実験において実行可能にしたと結論付けた。

本研究は、これまで不可能であった fMRI と EEG の同時計測法を、ラットやマウスなどの小動物モデルで、世界で初めて可能にした。小動物モデルは、遺伝子改変動物や各種病態モデルの開発が進んでおり、本方法を用いることで、基礎的な神経科学分野のみならず、神経変性疾患やてんかん、脳梗塞等の病態の解明、治療薬剤の開発等に貢献できるものと期待され、本研究は本学及び医学研究領域の発展に大いに貢献するものである。また、本研究論文は、脳機能イメージング研究領域で最も権威がありインパクトファクターが高い Neuroimage 誌（IF=5.74）に原著論文を第一著者として発表している。その他にも共著者として、一流雑誌に論文を2本発表していることから、短縮による学位取得に足る業績であると判断した。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。